

TABLE 1 (Continued)

Characteristic	Treatment Group				<i>p</i>
	Placebo, n = 32	Donepezil			
		3mg, n = 35	5mg, n = 32	10mg, n = 36	
Concomitant drugs					
L-dopa	5 (15.6%)	4 (11.4%)	9 (28.1%)	4 (11.1%)	0.202
Dopamine agonists	1 (3.1%)	1 (2.9%)	1 (3.1%)	2 (5.6%)	0.924
Antidepressants	2 (6.3%)	3 (8.6%)	1 (3.1%)	3 (8.3%)	0.796
Benzodiazepines	6 (18.8%)	13 (37.1%)	6 (18.8%)	9 (25.0%)	0.254

Data are mean (standard deviation) or number (%).

<sup>a</sup>Cerebral blood flow single photon emission computed tomography and MIBG myocardial scintigraphy were recommended but not mandatory. The former was available in 21, 23, 23, and 21 patients and the latter in 6, 8, 12, and 11 patients of the placebo, 3mg, 5mg, and 10mg groups, respectively.

CDR = Clinical Dementia Rating; MIBG = <sup>123</sup>I-metaiodobenzylguanidine; REM = rapid eye movement.

## Results

### Patients

Of the 167 patients screened in the prerandomization period, 140 were randomized to the 4 groups (35, 35, 33, and 37 to placebo, 3mg, 5mg, and 10mg, respectively). In the randomization period, 1 patient in the placebo group was withdrawn before receiving the study drug due to refusal, and was excluded from the safety analysis set. Two patients (1 each in the placebo and 10mg groups) who did not meet probable DLB criteria and 2 patients (1 each in the placebo and 5mg groups) with no postbaseline efficacy assessments were excluded from the full analysis set. Thus, the safety analysis set included 139 patients (34, 35, 33, and 37 in the placebo, 3mg, 5mg, and 10mg groups, respectively), and full analysis set included 135 patients (32, 35, 32, and 36, respectively). Sixteen patients (4, 4, 2, and 6, respectively) withdrew during the study; LOCF was applied to them (Fig 1). In the 10mg group, 3 patients discontinued during the titration phase: 1 at the 3mg/day and 2 at the 5mg/day period.

Baseline patient characteristics are summarized in Table 1. The 4 groups were similar for demographic and disease-related characteristics, although significant differences were found in the distributions of women and men, and mean body weight. Because women predominated, mean body weight was lower in the 10mg group. Some patients were taking L-dopa, dopamine agonists, antidepressants, or benzodiazepines at baseline. However, the proportion of each medication was not different among groups. Baseline scores of the cognitive and behavioral scales were also comparable, although the mean

NPI-10 score was lower in the 5mg group, and the WAIS-III symbol digit score was lower in the placebo group (Table 2).

### Cognitive Function

Mean changes in MMSE scores were significantly higher at the final evaluation (LOCF) in the 5 and 10mg groups (5mg, 3.4,  $p < 0.001$ ; 10mg, 2.0,  $p = 0.001$ ) than in the placebo group ( $-0.4$ ; see Table 2, Fig 2). When baseline values were adjusted as covariates, the difference between the 3mg and placebo groups was also significant. The results of the mixed-effect model analysis were consistent with those of LOCF analyses. The responder rate (MMSE change  $\geq 3$ ) was significantly higher in all donepezil groups (3mg, 42.9%,  $p = 0.013$ ; 5mg, 65.6%,  $p < 0.001$ ; 10mg, 44.4%,  $p = 0.007$ ) compared to placebo (12.9%). No dose dependency was demonstrated on trend analysis. On the WMS-R attention/concentration and WAIS-III symbol digit tests, significant improvements were also noted in each dose group compared to placebo. No significant improvement was detected on the verbal fluency and visuo-perceptual tests.

### Behavioral and Neuropsychiatric Symptoms

Scores for NPI-2 and NPI-4 were significantly more improved at the final evaluation (LOCF) in the 5mg (except NPI-4) and 10mg groups than in the placebo group (see Table 2, Fig 2). When baseline values were adjusted as covariates, the difference in NPI-4 between the 5mg and placebo groups was significant. The difference in NPI-10 between each active group and placebo

TABLE 2: Mean Changes in Clinical Variables from Baseline to Week 12 (Last Observation Carried Forward)

Variable	Group	Baseline			Change				
		Patients	Mean (SD)	<i>p</i> , ANOVA	Patients	Mean (SD)	Difference, 95% CI	<i>p</i> , <i>t</i> test <sup>a,b</sup>	<i>p</i> , ANCOVA <sup>a,b</sup>
MMSE	Placebo	32	18.3 (4.7)	0.271	31	-0.4 (2.7)			
	3mg	35	20.4 (4.1)		35	1.6 (3.8)	2.0 (0.4 to 3.7)	0.017	0.013
	5mg	32	19.8 (4.4)		32	3.4 (3.2)	3.8 (2.3 to 5.3)	<0.001	<0.001
	10mg	36	19.8 (4.4)		36	2.0 (3.3)	2.4 (0.9 to 3.9)	0.001	<0.001
WMS-R attention/concentration	Placebo	32	37.6 (11.3)	0.774	31	-0.9 (7.9)			
	3mg	35	37.9 (13.8)		34	3.1 (9.9)	4.1 (-0.4 to 8.5)	0.074	0.090
	5mg	32	40.5 (11.8)		32	5.6 (7.8)	6.5 (2.5 to 10.4)	0.001	0.002
	10mg	34	38.2 (12.7)		33	4.8 (7.4)	5.7 (1.9 to 9.5)	0.003	0.002
Category fluency	Placebo	32	7.2 (3.2)	0.170	31	0.3 (3.4)			
	3mg	35	8.2 (3.1)		34	1.2 (4.0)	0.9 (-1.0 to 2.7)	0.341	0.144
	5mg	32	8.6 (3.7)		32	1.6 (3.4)	1.3 (-0.5 to 3.0)	0.145	0.035
	10mg	36	9.1 (4.1)		35	-0.5 (2.7)	-0.8 (-2.3 to 0.7)	0.286	0.905
Letter fluency	Placebo	32	10.7 (6.2)	0.445	31	0.3 (4.5)			
	3mg	35	10.2 (6.7)		34	1.1 (4.5)	0.8 (-1.4 to 3.0)	0.474	0.461
	5mg	32	11.5 (6.1)		32	3.1 (5.8)	2.8 (0.1 to 5.4)	0.038	0.005
	10mg	36	12.6 (7.2)		35	1.7 (4.3)	1.4 (-0.7 to 3.6)	0.189	0.178
WAIS-III symbol digit modalities	Placebo	31	9.3 (8.2)	0.028	30	0.3 (5.9)			
	3mg	35	15.5 (11.4)		34	6.4 (7.9)	6.1 (2.6 to 9.7)	<0.001	<0.001
	5mg	32	15.9 (12.1)		32	6.9 (8.0)	6.6 (3.0 to 10.2)	<0.001	<0.001
	10mg	34	17.9 (14.8)		33	3.7 (7.9)	3.4 (-0.1 to 7.0)	0.057	0.021
VPTA form recognition	Placebo	32	3.6 (3.3)	0.252	31	-1.0 (2.9)			
	3mg	35	2.5 (3.6)		34	0.0 (2.7)	1.0 (-0.4 to 2.4)	0.145	0.167
	5mg	32	2.0 (2.4)		32	-1.1 (2.4)	0.0 (-1.4 to 1.3)	0.964	0.426
	10mg	35	2.7 (2.9)		34	-1.0 (2.1)	0.1 (-1.2 to 1.3)	0.921	0.568

TABLE 2 (Continued)

Variable	Group	Baseline			Change				
		Patients	Mean (SD)	<i>p</i> , ANOVA	Patients	Mean (SD)	Difference, 95% CI	<i>p</i> , <i>t</i> test <sup>a,b</sup>	<i>p</i> , ANCOVA <sup>a,b</sup>
NPI-10	Placebo	32	18.3 (8.9)	0.079	32	0.3 (17.5)			
	3mg	35	20.7 (12.8)		35	-3.9 (22.0)	-4.2 (-13.9 to 5.6)	0.396	0.602
	5mg	32	14.0 (8.3)		32	-5.5 (6.7)	-5.8 (-12.4 to 0.8)	0.086	0.047
	10mg	36	19.5 (12.8)		35	-8.0 (12.8)	-8.3 (-15.8 to -0.9)	0.029	0.019
NPI-2	Placebo	32	6.3 (4.0)	0.443	32	1.1 (5.7)			
	3mg	35	7.1 (4.1)		35	-2.1 (6.3)	-3.2 (-6.1 to -0.3)	0.032	0.025
	5mg	32	6.3 (4.8)		32	-3.3 (3.8)	-4.4 (-6.8 to -2.0)	<0.001	<0.001
	10mg	36	7.9 (5.4)		35	-4.6 (4.5)	-5.8 (-8.2 to -3.3)	<0.001	<0.001
NPI-4	Placebo	32	12.1 (6.3)	0.269	32	-0.3 (8.5)			
	3mg	35	11.5 (7.0)		35	-2.4 (10.8)	-2.1 (-6.9 to 2.6)	0.377	0.261
	5mg	32	9.0 (5.3)		32	-4.2 (4.9)	-3.9 (-7.3 to -0.4)	0.028	0.008
	10mg	36	11.9 (8.8)		35	-5.1 (7.4)	-4.8 (-8.7 to -1.0)	0.015	0.006
ZBI	Placebo	32	21.8 (10.1)	0.197	31	4.2 (10.4)			
	3mg	35	27.9 (13.9)		33	-1.3 (13.2)	-5.5 (-11.5 to 0.5)	0.069	0.301
	5mg	32	22.9 (11.5)		31	-0.7 (15.7)	-4.9 (-11.7 to 1.8)	0.149	0.172
	10mg	36	26.5 (16.1)		31	-5.0 (13.6)	-9.2 (-15.3 to -3.0)	0.004	0.035
UPDRS part III	Placebo	33	20.8 (10.6)	0.702	31	0.7 (3.8)			
	3mg	35	17.9 (9.0)		34	-0.5 (7.4)	-1.3 (-4.2 to 1.7)	0.393	0.397
	5mg	33	19.1 (10.7)		32	-0.5 (5.4)	-1.3 (-3.6 to 1.1)	0.281	0.358
	10mg	37	18.9 (11.6)		33	-1.0 (6.7)	-1.8 (-4.5 to 1.0)	0.200	0.258

The significant differences in the analyses using mixed-effect model for repeated measures were consistent with those based on last observation carried forward for MMSE, NPI-10, and NPI-2: MMSE (3mg, *p* = 0.010; 5mg, *p* < 0.001; 10mg, *p* = 0.003), NPI-10 (3mg, *p* = 0.115; 5mg, *p* = 0.160; 10mg, *p* = 0.028), NPI-2 (3mg, *p* = 0.003; 5mg, *p* < 0.001; 10mg, *p* < 0.001).

<sup>a</sup>Probability values are for the comparison between placebo and each active group.

<sup>b</sup>Significance level, *p* < 0.0167 (= 0.05/3 with Bonferroni correction).

ANCOVA = analysis of covariance; ANOVA = analysis of variance; CI = confidence interval; MMSE = Mini-Mental State Examination; NPI = Neuropsychiatric Inventory (NPI-10 = delusions + hallucinations + agitation/aggression + dysphoria + anxiety + euphoria + apathy + disinhibition + irritability/lability + aberrant motor behavior; NPI-2 = hallucinations + cognitive fluctuation; NPI-4 = delusions + hallucinations + dysphoria + apathy); SD = standard deviation; UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale; VPTA = Visual Perception Test for Agnosia; WAIS-III = Wechsler Adult Intelligence Scale; WMS-R = Wechsler Memory Scale-Revised; ZBI = Zarit Caregiver Burden Interview.

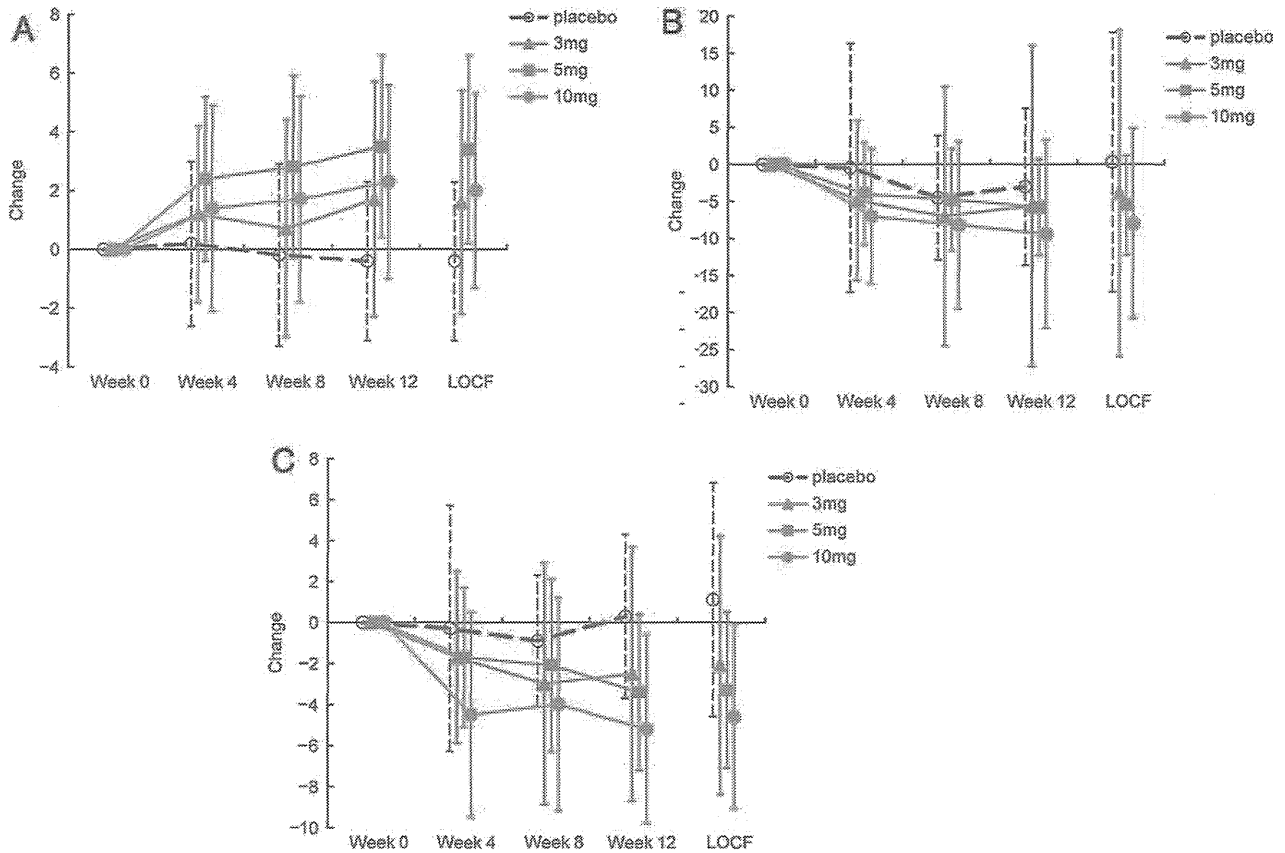


FIGURE 2: Mean changes from baseline in the (A) Mini-Mental State Examination and (B, C) Neuropsychiatric Inventory (B, NPI-10; C, NPI-2). Error bars represent standard deviation of the mean. LOCF = last observation carried forward.

did not reach the significance level. The results of the mixed-effect model analyses were consistent with those of LOCF analyses. The trend analyses demonstrated a linear

dose-dependent improvement for NPI-2 (linear,  $p = 0.036$ ; 5mg saturation,  $p = 0.076$ ) but not for NPI-4 and NPI-10.

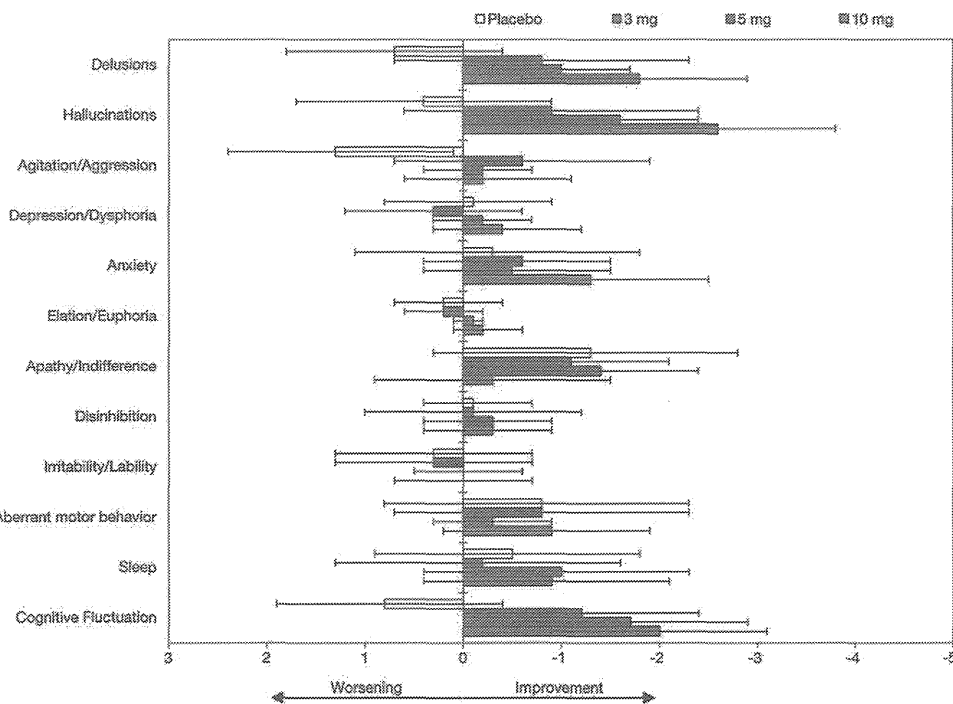


FIGURE 3: Mean changes (95% confidence intervals) of individual Neuropsychiatric Inventory items.

**TABLE 3: Distribution of the Clinician's Interview-Based Impression of Change plus Caregiver Input at Week 12 (Last Observation Carried Forward)**

Treatment Group	Total	Marked Improvement	Moderate Improvement	Minimal Improvement	No Change	Minimal Worsening	Moderate Worsening	Marked Worsening	Not Evaluable	$p$ , Wilcoxon Rank Sum Test
Placebo	30	0 (0.0%)	1 (3.3%)	9 (30.0%)	5 (16.7%)	11 (36.7%)	4 (13.3%)	0 (0.0%)	0	
3mg	32	1 (3.1%)	6 (18.8%)	15 (46.9%)	8 (25.0%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	0	<0.001
5mg	31	5 (16.1%)	7 (22.6%)	10 (32.3%)	4 (12.9%)	3 (9.7%)	2 (6.5%)	0 (0.0%)	0	<0.001
10mg	28	2 (7.1%)	3 (10.7%)	13 (46.4%)	9 (32.1%)	1 (3.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1	<0.001

Percentages are based on the total number of evaluable patients in relevant treatment group. Probability values are for the comparison between placebo and each active group.

The NPI-plus domains Delusion, Hallucination, and Cognitive Fluctuation improved in all active groups, whereas they deteriorated in the placebo group (Fig 3). The differences between the placebo and both the 5 and 10mg groups were significant (5mg,  $p = 0.012$ ,  $0.014$ , and  $0.004$ ; 10mg,  $p = 0.002$ ,  $<0.001$ , and  $<0.001$  for each symptom, respectively).

#### Global Function

The distributions of CIBIC-plus at the final evaluation (LOCF) in all active groups were significantly superior to that of placebo ( $p < 0.001$  for each group; Table 3). The responder rates were 33.3%, 68.8%, 71.0%, and 64.3% in the placebo, 3mg, 5mg, and 10mg groups, respectively. The differences from placebo were significant in the 3 and 5mg groups (3mg,  $p = 0.010$ ; 5mg,  $p = 0.004$ ; 10mg,  $p = 0.034$ ). No dose dependency was demonstrated on trend analysis.

#### Caregiver Burden

ZBI score was reduced significantly more in the 10mg group than in placebo at the final evaluation (LOCF;  $p = 0.004$ ), although the difference did not reach the significance level after baseline value adjustment (see Table 2).

#### Safety

AEs were reported in 71%, 69%, 82%, and 87%, respectively, of the placebo, 3mg, 5mg, and 10mg groups (Table 4). The majority were mild or moderate. The most common AE was elevated creatinine kinase (5.9%, 14.3%, 9.1%, and 13.5%, respectively). Cholinergic AEs such as diarrhea, nausea, anorexia, and abdominal discomfort were reported in some patients; however, no difference in incidence was noted between the placebo and any donepezil groups. Adverse parkinsonian events were reported in 2.9%, 8.6%, 12.1%, and 2.7%. The mean UPDRS part III score somewhat improved in all active groups at the final evaluation, whereas the score worsened in placebo, although the differences among

groups did not reach the significance level (see Table 2). Adverse behavioral events were 11.8%, 22.9%, 15.2%, and 8.1% in the placebo, 3mg, 5mg, and 10mg groups, respectively; nevertheless, these differences were not statistically significant. The proportions of AEs leading to withdrawal were similar between groups: 11.8%, 8.6%, 3.0%, and 8.1%, respectively. Serious AEs occurred in 5.9%, 5.7%, 6.1%, and 10.8% of the respective groups. Of these, only 2 events, agitation in the placebo group and subarachnoid hemorrhage in the 3mg group, were judged to be related to the study drug. One serious AE in the 10mg group (worsening of hallucinations) occurred while the patient was still taking 3mg/day during the titration period. There were no clinically relevant differences in vital signs or electrocardiogram between the groups.

#### Discussion

In the present study, we found that donepezil improved both cognition and behavior in patients with DLB compared to placebo. Patients given 5 or 10mg donepezil showed greater improvement in the majority of the cognitive and behavioral measures, including the MMSE and NPI. Donepezil treatment also led to improved global function and reduced caregiver burden in this population. Because consistent improvements in many different measures across broad domains were observed, despite the exploratory nature of this study due to several limitations as discussed below, we believe that our findings demonstrated encouraging effects of donepezil for patients with DLB.

The majority of cognitive measures showed significant between-group differences. In particular, there was an apparent improvement in overall cognitive function, especially with the higher 2 doses; the mean changes in MMSE score favored donepezil by 2.0 to 3.8 points. This difference was larger than that reported in other studies of ChEIs in DLB, AD, and Parkinson disease

TABLE 4: Adverse Events

AEs	Placebo, n = 34	3mg, n = 35	5mg, n = 33	10mg, n = 37
Total	24 (70.6%)	24 (68.6%), $p = 1.000$	27 (81.8%), $p = 0.391$	32 (86.5%), $p = 0.146$
Severe AEs	2 (5.9%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	1 (2.7%)
Serious AEs	2 (5.9%)	2 (5.7%)	2 (6.1%)	4 (10.8%)
AEs leading to withdrawal	4 (11.8%)	3 (8.6%)	1 (3.0%)	3 (8.1%)
Gastrointestinal disorders	8 (23.5%)	1 (2.9%), $p = 0.013$	10 (30.3%), $p = 0.589$	13 (35.1%), $p = 0.310$
Anorexia	0 (0.0%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	2 (5.4%)
Diarrhea	4 (11.8%)	0 (0.0%)	4 (12.1%)	3 (8.1%)
Abdominal discomfort	1 (2.9%)	0 (0.0%)	2 (6.1%)	0 (0.0%)
Nausea	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (5.4%)
Vomiting	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.7%)
Parkinson symptoms	1 (2.9%)	3 (8.6%), $p = 0.613$	4 (12.1%), $p = 0.197$	1 (2.7%), $p = 1.000$
Psychiatric symptoms	4 (11.8%)	8 (22.9%), $p = 0.341$	5 (15.2%), $p = 0.733$	3 (8.1%), $p = 0.702$

Probability values are for the comparison between placebo and each active group.

with dementia (PDD).<sup>15,32,33</sup> Improvement was also noted in the attentive-executive domains. We presume that a ceiling effect caused the nonsignificant outcome in the visuoperceptual domain.

Also noteworthy was the improvement of neuropsychiatric features and reduction of caregiver burden in the donepezil groups. The beneficial effect of donepezil was evident on each symptom domain characteristic of DLB (delusion, hallucination, and cognitive fluctuation), as generally consistent with the previous rivastigmine study<sup>15</sup> except for apathy. For NPI-2, a linear dose-response relationship was demonstrated. Caregiver burden also was reduced significantly at the highest dose, 10mg/day.

Patients who received donepezil also demonstrated improved global function, as measured by CIBIC-plus. A higher percentage of patients showed improvement, and fewer patients worsened in each donepezil group than in placebo. The beneficial effect seemed greater than those of ChEIs reported for patients with AD and PDD.<sup>33-35</sup> In a trial of rivastigmine for PDD, improvement of activities of daily living, which would reflect treatment-induced changes in cognitive, behavioral, and motor symptoms, was reported.<sup>33</sup> Such an outcome may also be

useful to compare the clinically meaningful impacts of the treatment among trials.

AEs were not rare; however, only approximately 8% of the study population withdrew due to AEs, and the prevalence of withdrawal or AEs, including typical cholinergic side effects, did not differ among treatment groups. Although symptoms of parkinsonism were reported as AEs somewhat more frequently in the 3 and 5mg groups than in the placebo group, the difference was not reflected in the mean UPDRS part III score. Indeed, the score demonstrated numerical, although nonsignificant, improvement in the highest dose group. Cholinergic treatment theoretically exacerbates parkinsonism. However, the possible beneficial effects of donepezil observed in this study suggest that the use of ChEIs should not necessarily be avoided in the treatment of DLB due to concern of possible parkinsonism. These unexpected effects, despite not being confirmed, might be explained by a complicated neuronal network for motor control.

As the discontinuation rate was relatively low, and there was no significant difference among groups, it is unlikely that exclusion bias caused by early termination affected the efficacy results. Both the LOCF analysis and

the mixed-effect model analysis consistently showed favorable results.

As an aim of this study was to explore targetable clinical presentations of DLB, we did not set a specific primary endpoint despite assigning multiple efficacy outcome measures, which could be a major limitation. In addition, cognitive fluctuation was measured by an unestablished tool, which is well equipped but not yet validated. Another limitation is that nearly half of the centers enrolled only 1 or 2 patients, which may have caused an inter-rater discordance of the clinical ratings, although a training and certification course was mandatory for the investigators. Also, the small sample, short duration of treatment, and lack of formal dose–response comparison are evident limitations. Nevertheless, the results of this study strongly suggest that donepezil is safe in patients with DLB, and provide a preliminary indication of its clinical effectiveness in terms of cognitive function, behavioral symptoms, and global function of DLB, and consequently in effecting a reduction of caregiver burden. The findings of the present study with donepezil should be verified in a confirmatory clinical trial. In addition, long-term effects should be examined. Although both 5mg/day and 10mg/day seemed to be beneficial, 10mg/day was somewhat more beneficial in terms of behavioral symptoms. The optimum dose should be determined in a follow-up trial, in which dose titration with patients unable to tolerate 10mg/day being allowed to take 5mg/day would be a sensible design.

## Acknowledgments

The study was sponsored by Eisai Co., Ltd., Tokyo, Japan.

We thank all patients and caregivers for their participation in the study; all investigators and their site staff for their contributions; and the Eisai study team (M. Nakagawa, S. Taniguchi, K. Matsuo, E. Ebisawa, M. Hayashi, and T. Kobayashi) for assistance.

## Potential Conflicts of Interest

E.M.: consultancy, Lundbeck; grants/grants pending, Eisai, FUJIFILM RI, Nihonmedipysics; speaking fees, Eisai, FUJIFILM RI, Janssen, Johnson & Johnson, Lundbeck, Nihonmedipysics, Novartis. M.I.: grants/grants pending, Daiichi Sankyo, Eisai, FUJIFILM RI, Janssen, Nihonmedipysics, Novartis, Pfizer, Takeda, Tsumura; speaking fees, Daiichi Sankyo, Eisai, FUJIFILM RI, Janssen, MSD, Nihonmedipysics, Novartis, Ono Pharmaceutical, Pfizer, Takeda, Tsumura. K.K.: board membership, Tsumura; speaking fees, Eisai, Tsumura, Janssen, FUJIFILM RI,

Novartis, Pfizer, Nihonmedipysics, Daiichi Sankyo; paid manuscript preparation, Tsumura.

## Appendix

### *Donepezil-DLB Study Investigators*

Eizo Iseki (Juntendo Tokyo Koto Geriatric Medical Center), Sadao Katayama (Hiroshima-nishi Medical Center), Yasuto Higashi (Himeji Central Hospital), Mamoru Hashimoto (Kumamoto University Hospital), Tatsuo Yamada (Fukuoka University Hospital), Takemi Kimura (Kikuti National Hospital), Yoko Nakano (Sukoyaka-silver Hospital), Satoshi Orimo (Kanto Central Hospital), Aki Nakanishi (Osaka City Kosaiin Hospital), Yuichi Maruki (Saitama Neuropsychiatric Institute), Tadashi Tsukamoto (National Center of Neurology and Psychiatry), Aoi Yoshiiwa (Oita University Hospital), Tomonobu Kato (Osaka Red Cross Hospital), Yoshiyuki Nishio (Tohoku University Hospital), Noriyuki Matsukawa (Nagoya City University Hospital), Masanori Hiji (Vi-hara Hananosato Hospital), Masayuki Yokochi (Ebara Hospital), Norio Taniguchi (Asakayama General Hospital), Koichi Mizoguchi (Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological), Miyuki Kobayashi (Komoro Kogen Hospital), Haruo Hanyu (Tokyo Medical University Hospital), Tatsuru Kitamura (Takamatsu Hospital), Yasuhiro Tsugu (Toyokawa City Hospital), Koichi Okamoto (Gunma University Hospital), Yuri Kitamura (Nanohana Clinic), Kenichi Shimada (Hyogo Brain and Heart Center), Yasumasa Yoshiyama (Chiba-East Hospital), Satoshi Takahashi (Iwate Medical University Hospital), Kazuo Shigematsu (Minami Kyoto Hospital), Hiroaki Kazui (Osaka University Hospital), Masahiro Akishita (Tokyo University Hospital), Takashi Kanda (Yamaguchi University Hospital), Yasuji Yamamoto (Kobe University Hospital), Yasuhiro Kawase (Kawase Neurology Clinic), Yukihiko Washimi (National Center for Geriatrics and Gerontology), Yasushi Osaki (Kochi University Hospital), Hiroaki Hino (Yokohama Hoyu Hospital), Toshimasa Matsuoka (Kurume University Hospital), Fukashi Udaka (Sumitomo Hospital), Toshifumi Kishimoto (Nara Medical University Hospital), Hiroaki Oguro (Shimane University Hospital), Hideyuki Sawada (Utano Hospital), Naoki Fujii (Omuta Hospital), Takashi Asada (Tsukuba University Hospital), Hiro-mori Takeuchi (Saigata Hospital), Takamasa Okayama (Osaka Police Hospital), Junya Sugawara (Akita University Hospital), Koichi Mino (Kobe City Medical Center West Hospital).

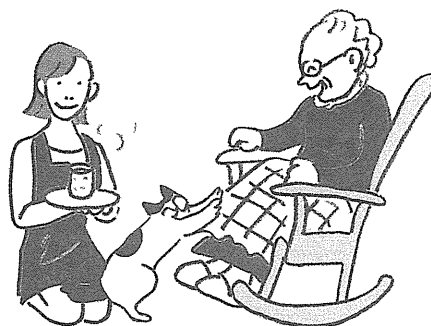
## References

1. McKeith I, Mintzer J, Aarsland D, et al. Dementia with Lewy bodies. *Lancet Neurol* 2004;3:19–28.
2. McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, et al. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the Consortium on DLB International Workshop. *Neurology* 1996;47:1113–1124.
3. McKeith IG, Rowan E, Askew K, et al. More severe functional impairment in dementia with Lewy bodies than Alzheimer disease is related to extrapyramidal motor dysfunction. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14:582–588.
4. Allan L, McKeith I, Ballard C, Kenny RA. The prevalence of autonomic symptoms in dementia and their association with physical activity, activities of daily living and quality of life. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006;22:230–237.
5. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB consortium. *Neurology* 2005;65:1863–1872.
6. Ballard C, Grace J, McKeith I, Holmes C. Neuroleptic sensitivity in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Lancet* 1998;351:1032–1033.
7. Ballard C, Piggott M, Johnson M, et al. Delusions associated with elevated muscarinic binding in dementia with Lewy bodies. *Ann Neurol* 2000;48:868–876.
8. Perry EK, Haroutunian V, Davis KL, et al. Neocortical cholinergic activities differentiate Lewy body dementia from classical Alzheimer's disease. *Neuroreport* 1994;5:747–749.
9. Perry EK, Irving D, Kerwin JM, et al. Cholinergic transmitter and neurotrophic activities in Lewy body dementia: similarity to Parkinson's and distinction from Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1993;7:69–79.
10. Thomas AJ, Burn DJ, Rowan EN, et al. A comparison of the efficacy of donepezil in Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005;20:938–944.
11. Mori S, Mori E, Iseki E, Kosaka K. Efficacy and safety of donepezil in patients with dementia with Lewy bodies: preliminary findings from an open-label study. *Psychiatry Clin Neurosci* 2006;60:190–195.
12. Rowan E, McKeith IG, Saxby BK, et al. Effects of donepezil on central processing speed and attentional measures in Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007;23:161–167.
13. Grace J, Daniel S, Stevens T, et al. Long-term use of rivastigmine in patients with dementia with Lewy bodies: an open-label trial. *Int Psychogeriatr* 2001;13:199–205.
14. Edwards K, Royall D, Hershey L, et al. Efficacy and safety of galantamine in patients with dementia with Lewy bodies: a 24-week open-label study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007;23:401–405.
15. McKeith IG, Del Ser T, Spano P, et al. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. *Lancet* 2000;356:2031–2036.
16. Aarsland D, Ballard C, Walker Z, et al. Memantine in patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Neurol* 2009;8:613–618.
17. Emre M, Tsolaki M, Bonuccelli U, et al. Memantine for patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2010;9:969–977.
18. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-Mental State." a practical method for grading the cognitive state for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189–198.
19. Gelb DJ, St Laurent RT. Alternative calculation of the global clinical dementia rating. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1993;7:202–211.
20. Cummings JL, Mega M, Gray K, et al. The neuropsychiatric inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994;44:2308–2314.
21. Cummings JL. The Neuropsychiatric Inventory: assessing psychopathology in dementia patients. *Neurology* 1997;48(suppl 6):S10–S16.
22. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967;17:427–442.
23. Wechsler D. Wechsler memory scale. 3rd ed. San Antonio, TX: The Psychological Corporation, 1997.
24. Ito E, Hatta T, Ito Y, et al. Performance of verbal fluency tasks in Japanese healthy adults—effect of gender, age and education on the performance. *Jpn J Neuropsychol* 2004;20:254–263.
25. Wechsler D. Wechsler adult intelligence scale. 3rd ed. San Antonio, TX: The Psychological Corporation, 1997.
26. Japan Society for Higher Brain Dysfunction. Visual perception test for agnosia: VPTA. Tokyo, Japan: Shinkoh-igaku, 2003.
27. Walker MP, Ayre GA, Cummings JL, et al. The clinician assessment of fluctuation and the one day fluctuation assessment scale: two methods to assess fluctuating confusion in dementia. *Br J Psychiatry* 2000;177:252–256.
28. Ferman TJ, Smith GE, Boeve BF, et al. DLB fluctuations: specific features that reliably differentiate DLB from AD and normal aging. *Neurology* 2004;62:181–187.
29. Olin JT, Schneider LS, Doody RS, et al. Clinical evaluation of global change in Alzheimer's disease: identifying consensus. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1996;9:176–180.
30. Zarit SH, Reever KE, Bach-Peterson J. Relatives of the impaired elderly: correlates of feelings of burden. *Gerontologist* 1980;20:649–655.
31. Fahn S, Elton RL, UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's disease rating scale. In: Fahn S, Marsden CD, Calne D, Goldstein M, eds. *Recent developments in Parkinson's disease*. Vol 2. Florham Park, NY: Macmillan Healthcare Information, 1987:153–163, 293–304.
32. Rogers SL, Farlow MR, Doody RS, et al. A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 1998;50:136–145.
33. Emre M, Aarsland D, Albanese A, et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004;351:2509–2518.
34. Feldman H, Gauthier S, Hecker J, et al. A 24-week, randomized, double-blind study of donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease. *Neurology* 2001;57:613–620.
35. Winblad B, Grossberg G, Frölich L, et al. IDEAL: a 6-month, double-blind, placebo-controlled study of the first skin patch for Alzheimer disease. *Neurology* 2007;69(4 suppl 1):S14–S22.



第2回

アルツハイマー病の病態と  
検査・診断・治療  
—アルツハイマー病研究の新しい知見を  
交えて



畑田 裕 Yutaka Hatada  
熊本大学大学院神経精神医学分野, 医師

橋本 衛 Mamoru Hashimoto  
同, 医師

池田 学 Manabu Ikeda  
同, 医師

アルツハイマー病とは

ほぼ1世紀前の1907年(明治40年)に、ドイツの精神医学者であるAlois Alzheimerが、51歳時に嫉妬妄想から始まり、記憶障害、見当識障害が徐々に進行し、55歳時には寝たきりとなって死亡した女性症例を報告した。この症例の死後脳を詳細に観察したところ、大脳皮質の萎縮、神経細胞の著明な脱落に加えて多数の神経原線維変化等の特徴的な所見が認められた。これがアルツハイマー病(Alzheimer's Disease: AD)の最初の症例報告である<sup>1)</sup>。1910年(明治43年)、Emil Kraepelinによりアルツハイマー病と命名されて以降、生前に認知症を呈し、剖検脳によりADに代表的な神経病理変化である神経細胞の脱落、神経原線維変化、老人斑を認めた症例をADと呼ぶようになった。このようにADは認知症と神経病理所見の両方によって定義された疾患概念であるため、原則的には神経病理変化も確認しなければその診断は確定できないことになる。しかしながら、症候学、脳画像検査技術、神経心理学的検査、ADの原因遺伝子同定、ならびに分子生理学的研究の目覚ましい進歩により、近年では、精度の高い臨床診断が可能となってきている。

ADとアミロイド仮説

最初にADの成因について簡単にふれておく。前述したように、ADの基本的な病理像として、細胞外構造物である老人斑と、神経細胞内沈着物である神経原線維変化、神経細胞の脱落の3つが挙げられる。1980年代半ばに老人斑の主要構成成分がアミロイド $\beta$ ( $A\beta$ )であることが発見された。また、家族性アルツハイマー病(familial AD: FAD)を引き起こすとされる遺伝子変異のすべてが $A\beta$ の蓄積を促進する作用があり、さらにそのほとんどがアミロイド前駆体タンパク(amyloid  $\beta$  precursor protein: APP)から $A\beta$ が生成される過程に影響を与えること等から、現在では、 $A\beta$ の生成や神経毒性を示す $A\beta$ の凝集体がADの発症に強く関わっていると「アミロイド仮説」が最も支持されている。ADでは、「最初に $A\beta$ が脳内に沈着し始め、その後 $A\beta$ が神経細胞に障害を与えてタウの重合を引き起こし、神経原線維変化が形成される。神経原線維変化の中には、過剰にリン酸化されたタウで構成される線維が含まれている。タウの異常が最終的に神経細胞死を引き起こし認知症に至る」というのがこの仮説の基本的な流れである<sup>2)</sup>(図1<sup>3,4)</sup>。

現在では、ADは以上のような「アミロイド仮説」にもとづき、一つの病理学的な過程として捉えられるようになってきている。ADの発症過程

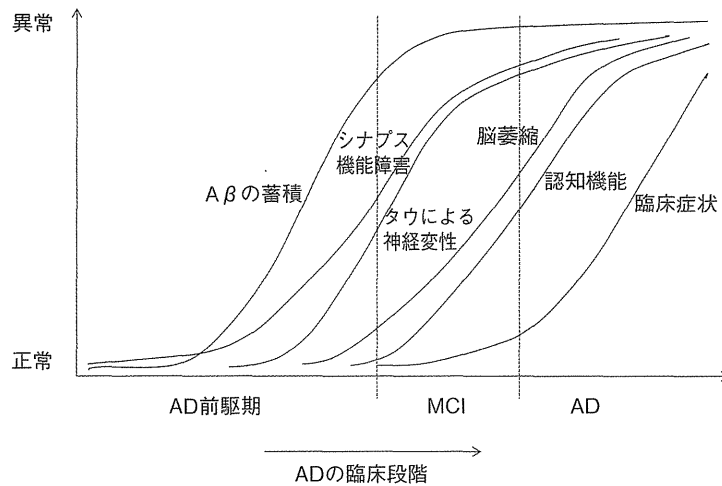


図1 ADの進行とバイオマーカー (文献3より改変引用)

において、 $A\beta$ の脳内沈着が最初の段階として出現し、 $A\beta$ の沈着は緩徐に進行する。 $A\beta$ の脳内沈着は無症候期(認知症がみられる10年以上前とする説が多い)にはすでに始まっており、その後病変の進行に伴って徐々に認知機能の低下が進行し、軽度認知障害(mild cognitive impairment: MCI)の期間を経て認知症のレベルに至ると考えられている。

## ADの臨床症状と経過<sup>5~7)</sup>

### 1. 初期(1~3年間)

記憶障害を中心とした認知障害が中心の時期である。記憶障害は前向性健忘が中心であり、ほんの少し前の出来事も忘れてしまうが、昔の出来事の記憶はほぼ保たれる。日常生活上では、約束をすっかり忘れてしまう、物の置き場所を忘れて探し回る、同じ内容のことを何回も訊き直す、薬の管理ができなくなる、鍋を火にかけたことを忘れて焦がしてしまう(鍋焦がし)等の症状で現れる。実行機能もADでは初期から障害される機能である。実行機能とは、目標を設定し、計画的に効率よく行う能力のことである。この能力が障害されることにより、料理を手際よくつくりことができなくなったり、金銭管理ができなくなったりする。この時期にみられる言語障害は語彙の減少で

あり、会話の中で「あれ」、「それ」といった指示語が増えてくる。診察場面では、自分がわからない質問に対して、「注意して聞いてなかったから」や「今日は新聞を読んでこなかったから」等とその場を取り繕おうとする「取り繕い反応」や、家族を頼りにして家族のほうを振り向いて見る「振り向き徴候」等の行動がみられることも多い。

精神症状としては、アパシーは病初期よりみられる症状で、趣味をしなくなった、新聞を読まなくなった等の変化がみられる。抑うつは病識が保たれやすい病初期から生じやすく、老年期うつ病との鑑別が難しい場合も多い。物盗られ妄想も軽症の時期から生じる精神症状であり、財布や通帳、印鑑等の金銭に関わる物を盗られたと訴え、身近な介護者が妄想の対象となりやすい。

### 2. 中期(2~10年間)

認知機能は全般的に低下し、会話では喚語困難が明らかとなる。また最近の出来事だけでなく、昔の出来事の記憶も曖昧になってくる。視覚構成障害、計算障害、失行等の認知機能障害も明らかとなる。視覚構成障害とは視空間操作の障害であり、図形の模写等で調べられる。日常生活では、服を前後逆さまに着る、道迷い等がみられるようになる。計算障害のためいつもお札で支払い、財布が小銭でいっぱいになっていたりする。テレビやエアコンの操作ができなくなる等の失行症状も

目立ってくる。さらに、入浴・更衣・整容等の日常生活機能が自立せず、適宜援助が必要となる。精神症状は顕著で、アパシー、妄想や焦燥感が強くなり、徘徊や昼夜逆転傾向もしばしば認められる。介護負担が急速に増大し、デイケア等の介護サービスの援助が必要となる。

### 3. 進行期 (8~12年間)

認知症症状は重度になる。日常の出来事の内容や会話が理解できず、家族の区別もできなくなってくる。喚語困難は著明で発語は乏しく簡単な言葉も理解できなくなる。さらに進行すれば会話はまったく意味をなさない単語の羅列となり、最終的には無言となる。運動機能も支障をきたし、失禁が固定化していく。摂食、排泄、着衣、入浴等、身辺動作の広い範囲で介護が必要になる。入浴等の介護時に拒否や抵抗がみられることが多い。身体機能の低下、栄養障害が進み、嚥下性肺炎、尿路感染等を繰り返し最終的に死に至る。

## AD の検査

### 1. 脳画像検査

認知症の画像診断においては、CT、MRI、SPECT、PET 等が用いられている。CTあるいはMRIからは脳萎縮や脳血管障害等の形態学的情報を得ることができ、SPECTやPETからは血流・代謝といった機能的情報を得ることができる。

CTやMRIは、以前は慢性硬膜下血腫や脳腫瘍等のAD類似の症状をきたすことがある疾患を鑑別する意味合いが強かったが、技術進歩によりADに特異的な所見を得ることができるようになった。とりわけ病初期より海馬や海馬傍回の萎縮を捉えることが診断に有用である。最近では、嗅内皮質を中心とする側頭葉内側部の萎縮度を正常画像データベースと比較して数値化(Zスコア)するソフトウェア(voxel-based specific regional analysis system for Alzheimer's disease: VSRAD)を用いることにより、専門家でなくてもAD初期の側頭内側領域の萎縮を同定することが可能となった。また、SPECTやPET等では形態異常よりも早く機能異常を捉えることがで

き、初期のADの診断には有用である。初期AD患者群は正常被験者と比較して後部帯状回と楔前部の血流が優位に低下していることが特徴的とされている<sup>8)</sup>。

ADの画像診断において、現在アミロイドイメージングが注目されている。この技術により、これまでは剖検でしか確認できなかったAβの沈着を、生前から可視化することができるようになった。Aβに特異的に結合する低分子化合物(トレーサー)として、<sup>11</sup>C-PiBや、<sup>18</sup>Fで標識されたflutemetamol、florbetapir等が開発されている。前述のように、ADにおいては、認知症発症の10年以上前からAβの大脳皮質への沈着が生じており、無症候期にAβの沈着を描出できるアミロイドPETは、認知症発症前のADの進行の程度を予測し、抗アミロイド療法の効果を評価するバイオマーカーとして活用されることが期待されている。

### 2. 髄液検査

ADでは脳から髄液へのAβ42の排泄低下等により、髄液中のAβ42が低下すると考えられている。また髄液中の総タウが増加することも報告されている。総タウはAD以外の脳神経疾患でも増加するが、髄液中のリン酸化タウの増加はADに特異的に増加する。これまでいくつかの報告で髄液中のAβ42、総タウ、リン酸化タウがADの診断マーカーとして感度、特異度とも高い結果が得られている<sup>9)</sup>。

## AD の診断

ADの診断は、臨床症状、心理検査所見、画像所見等を総合して行われる。現在用いられているADの診断基準として、NINCDS-ADRDA(表1)の診断基準やDSM-IV-TRの診断基準がある。これらの診断基準は、ADに特徴的な認知機能低下が緩徐進行性であり、かつ脳血管疾患やせん妄等の他の鑑別すべき疾患が除外されることを骨子としている。

NINCDS-ADRDAの診断基準の妥当性はかなり高く、病理診断との対比で感受性も特異性も



表 1 NINCDS-ADRDA Work Group によるアルツハイマー病の診断基準

臨床的確診 (probable AD) の診断基準	
<ul style="list-style-type: none"> <li>・認知症の存在が、臨床検査および MMSE 等の知能検査で認められ、神経心理学的検査で確認される</li> <li>・2つまたはそれ以上の認知機能領域で欠陥がある</li> <li>・記憶およびその他の認知機能領域で進行性の低下がある</li> <li>・意識障害がない</li> <li>・これらの障害の原因となる全身疾患や他の脳疾患がない</li> </ul>	
probable AD の診断を支持する所見	
<ul style="list-style-type: none"> <li>・特定の認知機能の進行性障害：言語の障害（失語）、行為の障害（失行）、認知の障害（失認）等</li> <li>・日常生活活動（ADL）の障害および行動様式の変化</li> <li>・同様の障害の家族歴がある。特に神経病理学的に確認されている場合</li> <li>・臨床検査所見 <ul style="list-style-type: none"> <li>髄液所見：通常の検査で正常</li> <li>脳波所見：正常あるいは徐波活動の増加のような非特異的变化</li> <li>CT/MRI：経時的検査により進行性の脳萎縮が証明される</li> </ul> </li> </ul>	
AD 以外の認知症の原因を除外した後、probable AD の診断と矛盾しない他の臨床的特徴	
<ul style="list-style-type: none"> <li>・経過中に進行が低下することがある</li> <li>・抑うつ、不眠、失禁、妄想、錯覚、幻覚、激しい精神運動興奮、性的異常、体重減少等の症状を伴う</li> <li>・特に進行した症例では筋トーンの亢進、ミオクロームス、歩行障害等の神経学的異常所見がみられる</li> <li>・進行例では痙攣がみられることがある</li> <li>・年齢相応の正常な CT/MRI 所見</li> </ul>	
probable AD の診断が疑わしい、あるいは probable AD らしくない特徴	
<ul style="list-style-type: none"> <li>・突発的な脳卒中発作</li> <li>・神経学的局所症状：片麻痺、知覚脱失、視野欠損、共同運動障害が認められる</li> <li>・発症時あるいはごく初期から痙攣発作や歩行障害が認められる</li> </ul>	
臨床的疑診 (possible AD) の臨床診断	
<ul style="list-style-type: none"> <li>・認知症の原因となる他の神経学的、精神医学的、全身疾患がなく、発症、表現型、経過が典型的ではないが、認知症症状が基盤にあるもの</li> <li>・認知症の原因となり得る他の全身疾患あるいは脳疾患が存在するが、現在の認知症の原因となっているとは考えられないもの</li> <li>・他に明らかな原因がなく徐々に進行する重度の認知障害が単独でみられるもの（研究を目的とする場合）</li> </ul>	
AD の確実な診断 (definite) の基準	
<ul style="list-style-type: none"> <li>・probable AD の臨床診断基準と、生検あるいは剖検による神経病理学的証拠があるもの</li> </ul>	
研究を目的とする場合、AD を次のようなサブタイプに分けるべきである	
<ul style="list-style-type: none"> <li>・家族性発症</li> <li>・65歳以前の発症</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・trisomy-21 を伴う</li> <li>・関連疾患（例えばパーキンソン病）を合併する</li> </ul>

80%を超えることが確かめられている<sup>8)</sup>。さらに前述の AD の臨床症状と経過を的確に把握し、脳画像所見を参考にすれば、きわめて正確な診断が可能となる。

しかし、繰り返しになるが臨床診断は確定診断ではなく、あくまで「AD の可能性が最も高い」ことを意味しているに過ぎない。より早期の治療的介入を可能にするために、近年「アミロイド仮説」にもとづき、バイオマーカーを取り入れた新しい診断基準が提唱されている。2011年（平成23年）4月、米国の National Institute on Aging (NIA) と Alzheimer's Association (AA) ワーキンググループは認知症と AD の新しい診断基準

(NIA-AA 基準) を提案した(表 2<sup>10)</sup>。この基準では、脳 A $\beta$  蓄積のバイオマーカー（髄液中の A $\beta$  低下、アミロイド PET 陽性）と、神経変性・障害のバイオマーカー（髄液中のタウ増加、側頭・頭頂葉の糖代謝低下および萎縮）を重視している点が新しい特徴となっている。

### 現在の AD の薬物治療<sup>7)</sup>

将来的には AD の変性過程そのものに作用し、病気の進行を止めたり、遅らせたりすることが可能な根本治療薬が期待されているが、現時点ではまだそのような治療法は確立されていない。現在

表 2 NIA と AA work group による診断基準提案

AD 主要臨床診断基準	
1. Probable AD dementia	認知症があり
	A. 数カ月から数年にわたる緩徐な進行, 急性発症ではない
	B. 明らかな認知機能低下の病歴
	C. 以下の一つ以上の項目で病歴・検査の明らかな低下
	a. 健忘症状, b. 非健忘症状, c. 視空間認知障害, 実行機能障害
	D. 以下の所見がないこと
	(a) 脳血管障害, (b) Lewy 小体型認知症, (c) behavioral variant FTD
	(d) semantic dementia, non-fluent/agrammatic PPA
	(e) 他の神経疾患・内科疾患の存在, 薬剤の副作用による認知機能障害
2. Probable AD dementia with increased level of certainty	認知機能検査の進行性の低下例, 原因遺伝子 (APP, PSEN1, PSEN2) の変異
3. Possible AD dementia	非定型的な臨床経過, 他疾患の合併例 (脳血管障害, Lewy 小体型認知症, 他の神経疾患, 非神経疾患, 薬剤性の認知機能低下)
4. Probable AD dementia with evidence of the AD pathophysiological process	脳 A $\beta$ 蓄積のバイオマーカー: CSF A $\beta$ 42 低下, アミロイド PET 陽性 神経変性や障害のバイオマーカー: CSF tau, p-tau 増加, FDG-PET での側頭頭頂葉の取り込み低下, 側頭・頭頂葉の委縮 (MRI)
5. Possible AD dementia with evidence of the AD pathophysiological process	AD 以外の認知症と診断されたが, バイオマーカー陽性か AD の脳病理診断された例
6. Considerations related to the incorporation of biomarkers into AD dementia criteria	
7. Pathophysiologically proved AD dementia	
8. Dementia unlikely to be due to AD	

使用可能な AD 治療薬はすべて根本治療薬ではなく, 中核症状である認知機能障害の改善, ならびに症状の進行を一定期間抑制することが期待される症状改善薬である。AD では脳内神経伝達物質のアセチルコリンが減少すること, アセチルコリンは記憶や学習等の認知機能と関連することが知られており, AD の認知機能障害の一部はアセチルコリンの減少により生じると考えられている。そのため, アセチルコリンを分解する酵素であるコリンエステラーゼの働きを阻害することにより, 脳内アセチルコリンの濃度を高め, AD 患者の認知機能障害を改善することを目的とした治療薬 (コリンエステラーゼ阻害薬) が主として用いられている。

これまでわが国では AD の治療薬はドネペジル (アリセプト®) のみであったが, 2011 年に新たな治療薬が 3 剤発売され, 治療の選択肢が広がった。海外においては 3 剤のどれもが発売後 10 年近く経っており, わが国の AD 治療薬はようやく国際水準に達したといえる。コリンエステラーゼ

阻害薬としてはドネペジル, ガランタミン (レミニール®), リバスタグミン (イクセロン®パッチ, リバスタッチ®パッチ) の 3 剤がある。認知機能や ADL 等の症状の改善が期待されるが, 実際には記憶障害よりもむしろ注意・集中力, 意欲低下の改善が認められることが多い。副作用としては, 悪心・食欲不振等の消化器症状の頻度が最も多く, そのほか頻尿・尿失禁, 徐脈, 気管支喘息の悪化等がある。また, 易怒性・興奮等の精神症状や徘徊等の行動異常の悪化がみられることもあり, 注意が必要である。メマンチン (メマリー®) は脳内の主要な興奮性神経伝達物質であるグルタミン酸の受容体 (NMDA 受容体) に結合し, グルタミン酸の興奮毒性を阻止し, 記憶や学習の改善, 細胞死を防ぐと考えられており, NMDA 受容体拮抗薬と呼ばれる。中等度から重度の AD 患者に対して使用が認められており, コリンエステラーゼ阻害薬との併用も可能である。副作用としては, めまいと眠気が多い。

これらの薬物治療により, 認知機能低下の進行



遅延, ADL (日常生活動作能力) の維持, 精神症状・行動障害の改善, 介護時間の短縮等が期待されるが, 残念ながら病気の進行を止める薬ではない。一方家族は「アルツハイマー病を治す薬があると聞いた」と過剰な期待をもって受診していることも少なくない。治療を開始する際には, 薬の効果は限定的であることをあらかじめ家族に説明しておく必要がある。

### 現在開発中の AD 治療薬

アミロイド仮説にもとづいて, 現在多くの AD 治療薬の開発に世界中の製薬メーカーが取り組んでいる。前述のように AD では老人斑に沈着する  $\beta$  が神経毒性を発揮すると考えられている。したがって,  $\beta$  の生成に関わる酵素を阻害することにより,  $\beta$  の沈着を抑制する  $\gamma$  セクレターゼ阻害薬,  $\beta$  セクレターゼ阻害薬や, すでに沈着した  $\beta$  を取り除くことが期待できるワクチン療法, 抗体療法等が開発中である。ワクチン療法では  $\beta$  除去が確認されたものの, 認知症の進行を抑制する効果はいまだ実証されておらず, これらの治療薬の効果を疑問視する報告もある<sup>11)</sup>。この点に関しては, AD において認知症発症後にはすでにアミロイド沈着による細胞傷害はかなり進んでいるため, 抗アミロイド薬の効果はあまり期待できないとの考え方もある。すなわち,  $\beta$  が沈着し始めてはいるがまだ無症候の時期に治療を開始すれば, 多大な効果が得られるかもしれないとの考え方である。この時期に治療を開始するためには, アミロイド PET のような診断技術のさらなる進歩が必要である。そこで下記の ADNI 研究等が全世界的に実施されている。

### ADNI

ADNI (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative) とは, “アルツハイマー病脳画像診断先導的研究”の意で, ADNI は米国 (US-ADNI), 欧州 (E-ADNI), オセアニア (A-ADNI), 日本 (J-ADNI) で進行中の国際的な研究プロジェクトで

ある。米国では US-ADNI が 2005 年 (平成 17 年) より開始され, 日本でも「J-ADNI 臨床研究」が 2007 年 (平成 19 年) より始まっている。

本研究は, AD に進行する可能性の高い MCI を主な対象とし, 早期 AD 患者, 健常者を対照として, AD の進行課程を反映する PET や MRI 等の画像マーカーや, 脳脊髄液や血液等のバイオマーカーの経時的变化を追跡し, 心理検査・臨床評価等を組み合わせて AD の発症・進行をモニターする方法を確立しようとする臨床研究である。ADNI で得られた結果から, 画像・バイオマーカーの変化を指標に用いた今後の AD 根治療法の評価法が確立されることが期待されている。2010 年 (平成 22 年) に US-ADNI が公表したデータでは, アミロイド PET や, 脳脊髄液中の  $\beta$  低値とリン酸化タウ高値が, MCI から AD へ移行する予測能がきわめて高いことが示されている。

### AD の非薬物療法<sup>12)</sup>

認知に焦点を当てたアプローチに関しては, リアリティオリエンテーションや認知刺激療法等, 刺激に焦点を当てたアプローチに関しては, 音楽療法や絵画療法, アロマセラピー等, 行動に焦点を当てたアプローチに関しては, 行動療法的アプローチ, 感情に焦点を当てたアプローチとしては, 回想法, バリデーション療法等がある。しかし, 日本神経学会が中心になり 6 学会が協働で作成した認知症の治療ガイドラインでは, 認知症ないし AD の非薬物療法に関しては, エビデンスの乏しさが指摘されている<sup>13)</sup>。推奨グレードは C1 で, 「科学的根拠がないが, 行うように勧められる」というエビデンスレベルに位置づけられている。その理由としては, 評価尺度の乏しさ (薬物療法の効果判定を想定した認知機能評価尺度のような感度の優れた尺度がほとんどない), 効果判定の難しさ (ほとんどの非薬物療法はさまざまな組み合わせで実施されることが多く, 単独で継続されるものはない。また, 一つの非薬物療法のなかにもさまざまな治療法の要素がある), 盲検化の難しさ (ほとんどの非薬物療法は実地臨床で実践され

ており、また上述したようにさまざまな治療法と組み合わせる用いられることから、薬物療法のよ  
うな対照群を設定しにくい、薬物療法と比べて  
はるかにセラピストの技量が効果に及ぼす影響が  
大きい、等が挙げられる。非薬物療法の特徴は、  
薬物療法と異なり人間が関わることにあるので、  
いずれの治療法もセラピストの技量が問われる<sup>14)</sup>  
という面は避けられない。だからといって、科学  
的エビデンスの集積をあきらめるのではなく、斎  
藤<sup>15)</sup>が指摘しているように、非薬物療法の本来の  
役割とその限界を考えて、薬物療法におけるエビ  
デンスとはまったく異なった切り口で、非薬物的  
なアプローチを評価する、発想の転換が必要であ  
ろう。非薬物療法は、心理士や精神福祉士、看護  
師、OT等、多職種の専門家が、疾患を正しく理  
解したうえで、生活環境等、個別性をふまえ、情  
報交換をしながら多方面からアプローチすること  
が重要となる。

## AD 予防の可能性

AD を確実に予防する方法はいまだ存在しない  
が、これまでの疫学研究等により、2型糖尿病の  
コントロール、高血圧症と脂質異常症の改善、社  
会交流と知的な活動、運動の習慣、果実・野菜の  
多い健康的な食生活、禁煙、うつ病の治療等の効  
果が期待されている<sup>16)</sup>。運動に関しては、正常な  
認知機能の高齢者において、運動をあまりしない  
人はアミロイドPETでのアミロイド蓄積が高度  
であり、脳脊髄液タウおよびリン酸化タウが高値  
であったという報告がある<sup>17)</sup>。久山町研究では、  
インスリン抵抗性が老人斑の形成を惹き起こすこ  
とが報告されている<sup>18)</sup>。ジョギングや水泳等の有  
酸素運動や、ウエイトトレーニング等のレジスタ  
ンス運動によってインスリン抵抗性が改善される  
ことがわかっており、これらの運動療法によって  
インスリン抵抗性を改善し、老人斑形成を抑制す  
ることでAD発症予防を期待することができる  
とされている。

## おわりに

ADに関して、AD研究の進歩にもとづいた診  
断・検査・治療等の新しい知見を交え概説した。  
将来的には発症前段階～MCIレベルでのADの  
診断および治療的な介入も期待される。一方で、  
根治療法のない現状では非薬物療法やケア、介護  
者支援を含む環境調整がAD患者のマネジメン  
トにはより重要であることを強調しておきたい。

## 文献

- 1) Alzheimer A: Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Centralblatt für Nervenheilk und Psychiat* 30:177-179, 1907
- 2) 玉岡 晃: アミロイドカスケード仮説に基づく治療戦略. *Modern Physician* 25:1096-1100, 2005
- 3) Sperling RA, et al: Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 7:280-292, 2011
- 4) Jack CR Jr, et al: Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol* 9:119-128, 2010
- 5) 池田 学: 認知症—専門医が語る診断・治療・ケア. 中央公論新社, pp82-91, 2010
- 6) 朝田 隆: アルツハイマー病. 野村総一郎, 他(編): 標準精神医学. 医学書院, pp347-348, 2009
- 7) 橋本 衛: アルツハイマー病. 池田 学(編): 認知症—臨床の最前線. 医歯薬出版, pp29-32, 2012
- 8) Lopez OL, et al: Accuracy of four clinical diagnostic criteria for the diagnosis of neurodegenerative dementias. *Neurology* 53:1292-1299, 1999
- 9) Humpel C: Identifying and validating biomarkers for Alzheimer's disease. *Trends Biotechnol* 29:26-32, 2011
- 10) McKhann GM, et al: The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 7:263-269, 2011
- 11) Vellas B et al: Long-term follow-up of patients immunized with AN1792: reduced functional



- decline in antibody responders. *Curr Alzheimer Res* 6:144-151, 2009
- 12) 池田 学, 他: 認知症とケア (非薬物療法). 脳とこころのプライマリケア 第2巻 知能の衰え. シナジー (印刷中)
- 13) 「認知症疾患治療ガイドライン」作成合同委員会 (編): 認知症疾患治療ガイドライン 2010. 医学書院, 2010
- 14) 山口晴保: 認知症のリハビリテーションとケア. 日本認知症学会 (編): 認知症テキストブック. 中外医学社, pp181-199, 2008
- 15) 斎藤正彦: 認知症の非薬物療法をめぐって. 深津 亮, 他 (編): くすりに頼らない認知症治療Ⅱ—非薬物療法のすべて. ワールドプランニング, pp103-111, 2009
- 16) NIH News in Health, July 2010. (URL: <http://newsinhealth.nih.gov/issue/Jul2010/Feature1>)
- 17) Liang KY, et al: Exercise and Alzheimer's disease biomarkers in cognitively normal older adults. *Ann Neurol* 68:311-318, 2010
- 18) Matsuzaki T, et al: Insulin resistance is associated with the pathology of Alzheimer disease: the Hisayama study. *Neurology* 75:764-770, 2010

## 地域リハビリテーション

第7巻第10号 (2012年10月号)

### 障害者就労とリハビリテーション専門職の役割

脊髄損傷者の就労と健康管理	中村 健, 他
身体障害者の就労支援におけるセラピストの役割と必要性	池 部 純 政
知的障害者の就労支援	大 澤 隆 則
精神障害者の就労支援	長 嶋 龍 平
コミュニケーション障害のある人の就労支援—失語症者の職場復帰を中心に	後 藤 祐 之
国際協力分野における障害者の就労支援	牧 野 ひろこ

### 巻頭カラー

元板前くわちゃんの片麻痺でも簡単! 絶品レシピ	木 村 直 人
仔馬のカブチーノ	小 島 典 子

### 連載

知っておきたい! 臨床現場で遭遇する疾患の基礎知識	井 上 登 太
小児のリハビリテーション 補装具・姿勢保持具を中心に	栗 原 ま な
BMI がリハビリテーションの未来を拓く	藤 原 俊 之
職種を超えてかかわろう! 認知症・要介護高齢者の口腔衛生管理	坂 本 ま ゆ み
認知症者の在宅生活を支える福祉機器	二 瓶 美 里
海外の地域リハビリテーションから学ぶ—青年海外協力隊員からの発信	笹 田 三 郎
つながりをパワーにかえよう! 当事者の会の活動を知る	小 林 信 秋
まだ手があるさ—重度障害者がたどった自立への道程「三層八過程」	滝 口 伸 秋
みんなでケアを考える! —哲学者, 文化人類学者, ケア研究者・従事者が一緒に考える	
これからの高齢者ケア	竹 内 さ を り

### CBR eye's

#### 茨城県におけるシルバーリハビリ体操指導士養成事業の展開

—指導士・住民の活動の変化	皆 川 花 野, 他
---------------	------------

(内容は変わることがあります)

三輪書店発行 1部定価 1,890円 (税込), 年ぎめ予約購読料 22,680円 (全12号)



監修 東京都健康長寿医療センター研究所自立促進と介護予防研究チームリーダー 粟田主一

## 第6回

# 認知症診療を身近な地域で展開するために

## — 認知症疾患医療センターの 人材育成機能

熊本県認知症疾患医療センター(基幹型)連携担当者 **小嶋誠志郎**  
 熊本大学大学院生命科学研究部  
 脳機能病態学分野(神経精神科)教授 **池田 学**

## はじめに

2008年に創設された認知症疾患医療センター事業を受け、熊本県では基幹型センターと地域拠点型センターの2層構造(熊本モデル)<sup>1)2)</sup>で認知症疾患医療センターを運営している。認知症疾患医療センターの役割として、専門医療相談、早期診断(鑑別診断)に基づく初期対応、認知症に伴う精神症状や行動障害(behavioral and psychological symptoms of dementia; BPSD)の治療、身体合併症のマネジメント、かかりつけ医や介護スタッフとの連携、標準的な認知症医療の普及・啓発などがある。

このように認知症疾患医療センターに求められる役割は、鑑別診断やBPSD治療などの専門医療の提供と、かかりつけ医や地域の専門医、介護事業所などの関係機関との地域支援ネットワーク体制の構築に大別される。

本稿では地域支援ネットワーク構築

の手段として基幹型センター(熊本大学病院)が実施している人材育成機能(事例検討会、かかりつけ医研修、サポート医研修)について紹介し、今後の認知症疾患医療センターと地域の病院・診療所の連携の方向性について考えてみたい。

## 事例検討会の開催

2009年度に熊本県認知症疾患医療センターが設置され、同時期より熊本モデルの特徴である事例検討会<sup>3)</sup>をこれまで過去3年間に計18回開催してきた。これは県内に10カ所の認知症疾患医療センターが設置されていることもあり、10カ所が一体となって連携を図ることのメリット(各センターの現状把握、認知症医療レベルの標準化)を生かすために基幹型センターが中心となり定期的に関催し、各センターの担当医師、連携担当者[主に精神保健福祉士(PSW)]の参加を義務づけている。その他の参加者は地域包括支援センター、認知症

コールセンター、県内の精神科病院など認知症疾患医療センターと日頃から連携を図っている機関や施設のスタッフが参加し、事例検討や認知症講習を通じて各個人のスキルアップを図っている。また、2010年度からは各地域での連携体制を強化するために、地域拠点型センターが中心となり地域のかかりつけ医やケアマネージャーなどに参加を促し地域拠点型事例検討会を開催している。この事例検討会は各個人のスキルアップと連携強化を目的に実施しているが、それぞれの認知症疾患医療センタースタッフや関係者が顔を合わせることで、より連携が図りやすく地域の現状も把握できるなど、地域連携を図るうえで重要な関係性が構築されつつある。

## かかりつけ医との連携

かかりつけ医は認知症患者や家族にとって身近な存在であり、地域での認知症診療の重要な担い手であると同時に、認知症患者のさらなる増加に伴い身体管理のみならず認知症疾患の鑑別診断や治療、家族教育や介護指導といったマネジメントなどの役割も期待されている。

理想的な認知症診療の流れを考えると、認知症疾患医療センターなどの認知症専門医療機関で鑑別診断や初期対応を行い、確定診断後や病状が安定している患者については地域の病院や診療所で診療を継続することが望ましい。しかし、認知症専門医や認知症専門医療機関の数は全国的に充足していない状況にあり、すべての認知症患者がこのルートをたどることは難しいであろう。そのため地域で認知症患者を支えていくには、かかりつけ医の協力が必



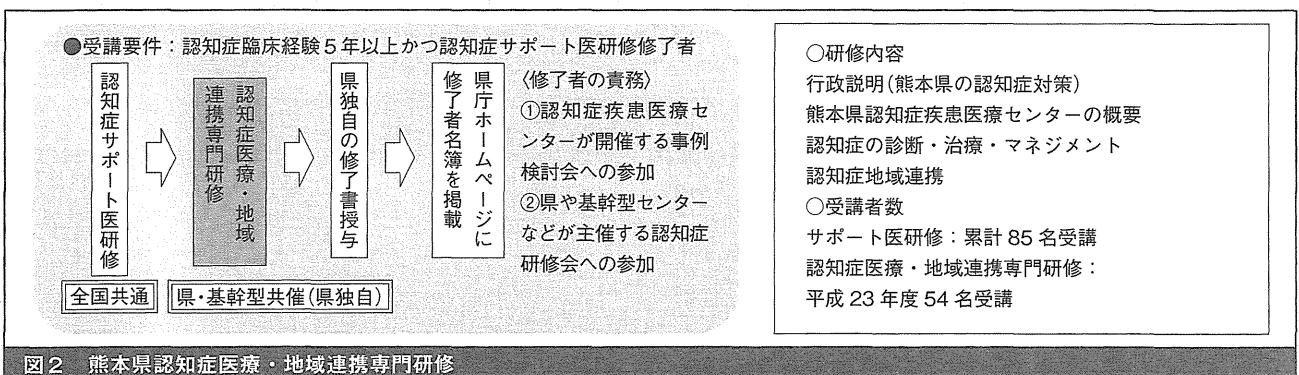
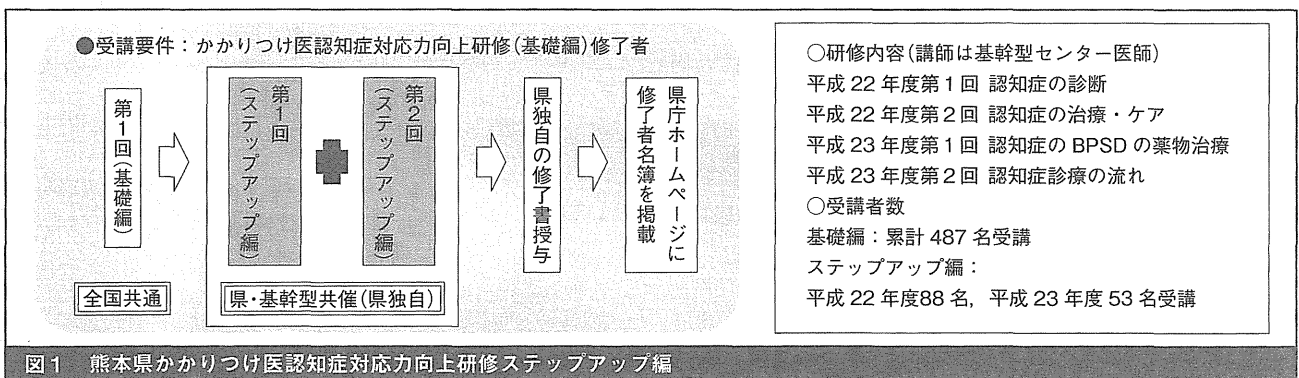
要不可欠であり、かかりつけ医の認知症診療の技術向上を図ることが重要である。そのようななか2006年度より国が定めた要綱に基づいて、かかりつけ医認知症対応力向上研修事業がスタートしている。熊本県では、さらに、かかりつけ医認知症対応力向上研修を受講した、認知症に関心の高いと思われるかかりつけ医に対して、ステップアップ編を企画し、2010年度より研修会を開催している。研修内容は下記に示すとおりで、各年度1回目のステップアップ研修時にアンケート調査を行い、2回目のステップアップ研修時に取り上げてほしい内容を調査し、その内容に応えるかたちで2回目のステップ

アップ研修を実施している。研修対象者はかかりつけ医認知症対応力向上研修(基礎編)を終了した医師で、毎年2回実施されるステップアップ編とともに受講した医師へ県知事名で修了証を授与し、県庁ホームページなどで修了者名簿を公表し広く住民に周知を図っている(図1)。

### 認知症サポート医との連携

認知症に関わる地域医療体制構築の中核的な役割を担うべく連携の推進役として、2005年より認知症サポート医養成研修事業が開始されている。しかし、必ずしもその役割を果たせていないことも多いことが指摘されている。

熊本県では前述した熊本県かかりつけ医認知症対応力向上研修ステップアップ編に加え、地域の核となってさらに専門医に近い立場で地域連携を推進するために、2011年より認知症サポート医を対象とした熊本県認知症医療・地域連携専門研修を実施している。本研修の目的は認知症医療ネットワーク体制構築と認知症専門医の育成である。認知症疾患医療センター以外の認知症専門医として県内の認知症医療体制の構築に携わってもらうためにも、一定の要件(認知症臨床経験5年以上かつ認知症サポート医研修修了者)を満たした医師を対象とした。講師は基幹型センタースタッフおよび



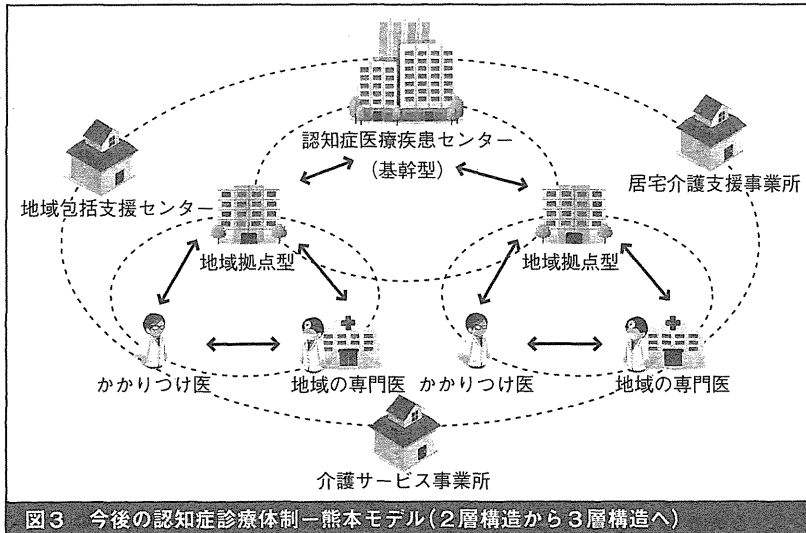


図3 今後の認知症診療体制—熊本モデル(2層構造から3層構造へ)

行政担当者が務めている。研修内容は地域連携に関わってもらう必要があるため、認知症対策についての行政説明、認知症疾患医療センターの概要説明など診療以外に関わる内容も加え約7時間のプログラムを設定している(図2)。さらに研修修了者の責務として、前述した地域拠点型事例検討会にアドバイ

ザーとして参加するなど地域をサポートする体制の一翼を担ってもらっている。かかりつけ医認知症対応力向上研修と同様に研修修了者名簿を公表している。

### おわりに

認知症患者を地域で支えていくには、

専門医療の提供のみならず本稿で述べたような地域連携やネットワーク体制構築が鍵となる。今回は認知症疾患医療センターが実施している研修を紹介したが、このような定期的な研修会を通じて顔なじみになることも連携には欠かせない部分である。また地域包括支援センターや介護事業所との連携も必要不可欠である。今後の展望としては、本稿で紹介したシステムを軸に認知症疾患医療センターの2層構造から、より身近な地域でかかりつけ医や介護職を巻き込んだ認知症診療体制3層構造の実現に向けて医療機関、介護事業所と協力関係を深めていきたい(図3)。

### 文献

- 1) 池田学: 認知症-専門医が語る診断・治療・ケア; 熊本モデル-今後の認知症医療について. 中央公論新書, 194-212, 2010
- 2) 平成21年度熊本県認知症疾患医療センター報告書.
- 3) 平成22年度熊本県認知症疾患医療センター報告書.

特集/日常診療に役立つ精神症状への対応

精神症状の見方と対応

# 認 知 症

田 中 響 橋 本 衛 池 田 学

## はじめに

わが国では高齢者人口の急速な増加とともに認知症の患者がすでに350万人を超えたといわれ<sup>1)</sup>、今後臨床の現場では診療科を問わず認知症の患者を診る機会はますます増加すると思われる。このような状況を受け、本稿では認知症の定義、症状、診断と治療、ならびに4大認知症について概説する。

### I. 認 知 症 の 定 義

認知症とは、一度正常に達した認知機能が後天的な脳の障害によって持続性に低下し、日常生活や社会生活に支障をきたすようになった状態をいう。国際的に広く用いられている認知症の診断基準としてWHOによるICD-10や米国精神医学会によるDSM-III-R(表1)がある。実際の臨床の現場では問診と診察により、記憶障害などの認知機能障害を捉え、それらによって日常生活や社会生活に支障をきたしていることを確認する必要がある。最近では画像診断やバイオマーカーの進歩は著しいが、あくまで補助診断法であり、基本は問診と診察である。また、定義にある通り認知症とは状態を示す用語であり、診断名として完結するものではない。認知症をきたす疾患を鑑別して初めて、必要な治療やケアがみえてくる。

### II. 認 知 症 の 症 状

認知症でみられる症状は、認知機能障害、精神症状・行動障害(Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia; BPSD)ならびに神経症状に大別される。

認知機能障害には記憶障害、実行機能障害、

熊本大学医学部附属病院神経精神科

失語、失行、失認などが含まれ、これらの脳機能の低下により日常生活にさまざまな障害がみられるようになる。認知機能障害は全ての認知症患者にみられる症状であり、中核症状とも呼ばれている。現在の医療では中核症状を根本的に改善することは困難であり、できなくなったことを周囲が援助する(ケア)ことが対応の基本となる。

BPSDには、妄想、幻覚、抑うつ、不安、無為、攻撃性、徘徊などさまざまな精神症状や行動障害が含まれる。BPSDは全ての認知症患者に伴うわけではなく、症状によっては認知症が進行するにつれて軽減することもある。BPSDは周囲環境や身体状態によって誘発されることが多いため、対応の工夫や薬物治療で軽減させる事が可能な症状である。レビー小体型認知症(Dementia with Lewy bodies; DLB)の幻視、前頭側頭葉変性症(Frontotemporal lobar degeneration; FTLD)の常同行動、脱抑制など疾患に特徴的な症状もあり、BPSDの同定が診断の手助けとなる。BPSDは認知機能障害以上に患者のQOL(生活の質)を低下させ、介護者の負担を増大させるため、早期の診断と治療が求められる。

表 1 認 知 症 の 定 義 (DSM-III-R)

- A. 多彩な認知欠損の発現で、以下の両方により明らかにされる。
  - (1) 記憶障害
  - (2) 以下の認知障害の1つ以上
    - (a) 失語
    - (b) 失行
    - (c) 失認
    - (d) 実行機能の障害
- B. Aによる社会的・職業的機能の著しい障害。病前の機能水準からの著しい低下。
- C. その欠損はせん妄の経過中のみ現れるものではない。